

再審査報告書

平成 22 年 2 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①アーチスト錠 1.25mg ②アーチスト錠 2.5mg ③アーチスト錠 10mg
有効成分名	カルベジロール
申請者名	第一三共株式会社
承認の 効能・効果	①② 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジキタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 <u>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u> ③ 1. 本態性高血圧症（軽症～中等症） 2. 腎実質性高血圧症 3. 狭心症 4. 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジキタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 <u>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u>
承認の 用法・用量	本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症 カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 狭心症 カルベジロールとして、通常、成人 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u> カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25mg、2.5mg、5mg または 10mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5～10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。
承認年月日	①②平成 14 年 10 月 8 日
承認事項一部 変更承認日	③1.2.3.平成 5 年 1 月 19 日 ③4. 平成 14 年 10 月 8 日
再審査期間	4 年

下線部：再審査対象

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は使用実態下において慢性心不全の治療に使用されたアーチスト錠 1.25mg、同錠 2.5mg 及び同錠 10mg（以下、「本剤」という。）の安全性及び有効性に関する問題点の把握を目的とし、平成 15 年 1 月から平成 17 年 6 月まで、調査予定症例数 1,500 例として中央登録方式により実施され、国内 278 施設から 1,748 例収集された。使用成績調査の症例毎の調査期間は原則 6 ヶ月間とされた。

特別調査として、慢性心不全における重症度別の有用性の検討（実施期間：平成 15 年 1 月～平成 17 年 6 月、調査予定症例数：500 例、方法：中央登録方式、以下同順）及び慢性心不全における予後の検討（平成 17 年 4 月～平成 18 年 9 月、約 2,300 例、使用成績調査及び特別調査（重症度別）で症例登録された患者の追跡調査）の調査が実施され、それぞれ 509 例（国内 94 施設）及び 1,682 例（国内 262 施設）収集された。

なお、市販後臨床試験は実施されなかった。

2. 使用成績調査について

2-1. 安全性

収集された 1,748 例のうち、初回処方後不来院の症例 6 例、契約前投与開始の症例 5 例、未登録症例 3 例及び登録期間外投与開始症例 2 例の計 16 例が除外され、1,732 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、11.1%（192/1,732 例、250 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 40.2%（104/259 例）より高くなかった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、心臓障害 5.1%（89 例、内訳：心不全 60 件、徐脈 10 件等）、臨床検査 2.1%（36 例、内訳：血圧低下 15 件等）、神経系障害 1.6%（27 例、内訳：浮動性めまい 12 件、体位性めまい 9 件等）であった。なお、安全性集計対象除外症例 16 例のうち副作用発現の有無が確認できた症例数は 10 例であり、2 例 3 件に副作用が認められ、内訳は浮動性めまい、肺炎及び心不全各 1 件であった。肺炎及び心不全（同一症例）の 1 例 2 件は重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名（拡張型心筋症、虚血性心疾患、その他）、合併症の有無及び種類、併用薬の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、心拍数、投与開始時の NYHA 心機能分類、左室駆出率（以下、「LVEF」という。）、投与開始時の 1 日投与量について検討された。その結果、合併症のうち高血圧合併の有無、不整脈合併の有無、腎機能障害合併の有無、その他（高血圧、不整脈、狭心症、糖尿病、肝機能障害、腎機能障害以外）の合併症の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、開始時の 1 日投与量により副作用発現率に有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

高血圧合併の有無別の副作用発現率は、高血圧合併「有」の患者 9.3%（74/798 例）に比べて高血圧合併「無」の患者 12.7%（118/930 例）で高く、副作用の種類（SOC）別では心臓障害の発現率のみが有意に高かった。また、収縮期血圧値別の副作用発現率は、120mmHg 以上の患者 10.0%（106/1,064 例）に比べて 120mmHg 未満の患者 13.8%（81/589 例）で高く、拡張期血圧値別の副作用発現率は、70mmHg 以上の患者 10.0%（107/1,066 例）に比べて 70mmHg 未満の患者 13.6%（80/587 例）で高かった。副作用の種類では、収縮期血圧値 120mmHg 未満の患者で神経系障害、腎及び尿路障害並びに全身障害及び投与局所様態の副作用発現率が高く、拡張期血圧値 70mmHg 未満の患者で神経系障害（浮動性めまい及び体位性めまい等）及び心臓障害等、ほとんどの器官別大分類別の副作用項目で発現率が高い傾向にあった。血圧が低い患者では、本剤の降圧作用あるいは陰性変力作用により、さらなる血圧の低下や心機能の一時的低下を来し、結果として血圧低下に伴う症状・所見並びに血圧、心拍出量と密接に関係する腎機能関連等の副作用発現率が高くなったと考えられた。また、心不全における低心拍出状態を示唆する身体所見として低血圧があり、低心拍出は主要臓器の灌流圧を低下させるため全身状態にも影響し、副作用が発現しやすい状態とも考えられる。過度に血圧の低い患者に対しては慎重に投与する必要があるが、使用上の注意の慎重投与の項に「過度に血圧の低い患者」を設定し、注意喚起を図っている。不整脈合併の有無別の副作用発現率は、不整脈合併「無」の患者 9.5%（92/965 例）に比べて不整脈合併「有」の患者 13.1%（100/763 例）で高かった。不整脈の合併の有無別に副作用の種類を検討した結果、不整脈合併「有」の患者で発現率が有意に高い副作用は認められず、全体的に発現率が高くなった結果であった。不整脈合併「有」の患者では、心臓障害、血管障害、全身障害及び投与局所様態（倦怠感等）並びに臨床検査（血圧低下）等の発現率が、不整脈合併「無」の患者より相対的に高かったが、新たな対応が必要な問題ではないと考える。なお、禁忌及び慎重投与の項に記載の「高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック」及び「房室ブロック（Ⅰ度）、徐脈」を合併した症例について、それらが副作用として増悪していないかを確認したところ、洞機能不全を合併する症例で徐脈の副作用が、完全房室ブロックを合併する症例で第二度房室ブロックの副作用が発現した

が、新たな対応が必要な症例にはあたらないと判断した。その他の合併症の有無別の副作用発現率は、その他の合併症「無」の患者 10.2% (127/1,251 例) に比べてその他の合併症「有」の患者 13.6% (65/477 例) で高く、血液及び造血器の疾患及び心疾患（高血圧、不整脈及び狭心症を除く）を有する患者において副作用発現率が高かった。血液及び造血器に疾患を合併し副作用を発現した 6 例の疾患内訳は、貧血（消化管出血を含む）4 例、特発性血小板減少性紫斑病及び血小板数減少症各 1 例であり、発現した副作用はいずれの症例も心不全であった。慢性心不全と貧血の関連には、貧血による循環血漿量の変化のみならず、交感神経系や血管の収縮、組織の虚血等も関与し心不全の増悪因子として作用することが報告 (J. Card fail. 2004; 10 Suppl: S5-S9) されており、貧血を有する心不全患者の疾患特有な影響が大きいと考えられた。開始時の 1 日投与量別の副作用発現率は、2.5mg/日以下 12.1% (168/1,390 例)、2.5mg/日超 5.0mg/日以下 7.4% (20/269 例)、5.0mg/日超 10mg/日以下 4.6% (3/65 例)、10mg/日超 20mg/日以下 12.5% (1/8 例) であった。一般に慢性心不全患者へ β 遮断薬を投与開始する際には、その陰性変力作用による心不全の一時的な悪化を主とした副作用を回避するために低用量から開始する必要があり、本調査においても 80% の患者が 2.5mg/日以下で投与開始されていた。腎機能障害合併「有」の患者及び収縮期血圧値 120mmHg 未満の患者の構成比が高用量開始例で低くなっており、開始用量が直接影響したのではなく、これらの因子が関与した可能性が考えられた（腎機能障害有無別の検討結果については、「2-4. 重点調査項目」の項において後述）。

申請者は、本剤の安全性に関し、調査・試験の追加実施、使用上の注意の改訂等の対応が必要となるような新たな問題点は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性集計対象症例 1,732 例のうち、対象外疾患 1 例（心筋梗塞）が除外され、1,731 例が有効性集計対象症例とされた。有効性の評価は、NYHA 心機能分類、LVEF 及び血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下、「BNP」という。）濃度を指標とし、投与前後のデータが揃っている症例で行われた。NYHA 心機能分類は、投与前後で 1 ランク以上改善した症例を改善として扱い、投与前後で NYHA 心機能分類データが揃っている（I 以外）症例数に対する改善の症例数の割合（以下、「改善率」という。）は 55.6% (678/1,220 例) であった。承認時までの臨床試験と同様の投与前 NYHA 心機能分類が II 及び III の患者での改善率は 54.8% (651/1,189 例) であり、承認時までの臨床試験（後期第 II 相試験等 4 試験）における改善率（投与前後の NYHA 心機能分類の推移を再算出し、1 ランク以上の改善を示した患者の割合）30.6% (49/160 例) より低くはなかった。使用成績調査における 948 例の投与前及び投与 6 ヶ月後の LVEF は、 41.4 ± 14.5 (平均 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $48.8 \pm 14.3\%$ であり、承認時までの臨床試験 (142 例) での 30.5 ± 7.1 及び $41.3 \pm 12.9\%$ (3 試験では投与 1 年後、1 試験では投与 5 ヶ月後) と同様、投与後に増加が認められた。使用成績調査における 660 例の投与前及び投与後の血中 BNP 濃度は、 486 ± 579 及び 293 ± 553 pg/mL であり、有意な減少が認められた（承認時までの臨床試験には血中 BNP 濃度のデータなし）。

有効性集計対象症例 1,731 例のうち、投与前後で NYHA 心機能分類が記載され、投与開始時 II ~ IV 度であった 1,220 例における、NYHA 心機能分類が 1 ランク以上改善した症例の割合を改善率とし、改善率に影響を及ぼす患者背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因の検討と同じ項目について検討された。その結果、年齢、入院・外来区分、高血圧合併の有無、腎機能障害合併の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値及び LVEF により改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。入院・外来区分別の改善率は、入院患者 62.0% (418/674 例) に比べて外来患者 47.5% (253/533 例) で低かった。入院患者ではきめ細やかに本剤の用量設定や合併症治療等がなされた結果が入院例の高い改善率に寄与し、相対的に外来患者の改善率が

低くなった可能性が考えられたが、明確な理由は不明であり、本剤を外来で開始し得る症例における有効性を否定する結果ではないと考えている。高血圧合併の有無別の改善率は、高血圧合併「有」の患者 58.8% (329/560 例) に比べて高血圧合併「無」の患者 52.8% (347/657 例) で低かった。高血圧は後負荷増大を介して左室収縮機能を抑制し、心不全を増悪させる要因として働き、また、高血圧による心肥大も心機能低下に關与するため、高血圧合併「有」の患者では、心機能改善、心不全進展抑制のため心不全治療に加え高血圧治療が重要であり、降圧作用を有する本剤は目的にかなうものである。高血圧合併「有」の患者では、NYHA 心機能分類の改善に対して、本剤の降圧効果による高血圧の是正、さらに心肥大退縮効果、心拍数抑制効果による壁ストレス、拡張期充満の改善が寄与したものと推察された。収縮期血圧値別の改善率は、120mmHg 以上の患者 57.8% (433/749 例) と比べて 120mmHg 未満の患者 50.2% (211/420 例) が低く、拡張期血圧値別の改善率は、70mmHg 以上の患者 58.1% (435/749 例) と比べて 70mmHg 未満の患者 49.8% (209/420 例) が低かった。この理由として、血圧が低い患者では、高い患者よりも予後が不良であることが報告されており (J Am Coll Cardiol, 43: 1423-9, 2004.、Am Heart J, 151: 76-83, 2006.)、このような患者背景の違いが反映され、血圧の低い症例群で相対的に改善率が低くなった可能性が考えられた。なお、承認時までの臨床試験における有効性指標 (全般改善度、全死亡又は全心血管系の原因による入院) においても同様の傾向があった。LVEF 別の改善率は、30%未満 60.4% (154/255 例)、30%以上 40%未満 63.8% (173/271 例)、40%以上 50%未満 44.5% (122/274 例)、50%以上 57.1% (177/310 例) であり、40%以上 50%未満の患者で改善率が低かった。LVEF 別の患者毎に他の要因の症例分布に偏りは認められず、LVEF40%以上 50%未満の患者で改善率が低かった理由を明確にすることはできなかった (年齢別の検討結果については、「2-3. 特別な背景を有する患者」の項において、腎機能障害有無別の検討結果については、「2-4. 重点調査項目」の項において後述)。

機構は、以上の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例から、特別な背景を有する患者として、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者が抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された (肝機能障害患者及び腎機能障害患者については、「2-4. 重点調査項目」の項において後述)。

なお、使用成績調査において、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) について、安全性集計対象症例として 1,060 例が収集され、副作用発現率は 12.0% (127/1,060 例) であり、非高齢者での 9.3% (61/658 例) との間有意差は認められなかった。また、75 歳以上の患者と 75 歳未満の患者の 2 つの患者層、並びに、65 歳未満の患者、65 歳以上 75 歳未満の患者及び 75 歳以上の患者の 3 つの患者層に分けて検討した結果においても副作用発現率に有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な器官別大分類別の副作用は、心臓障害 5.8% (62/1,060 例)、臨床検査 2.1% (22/1,060 例) 及び神経系障害 1.6% (17/1,060 例) であった。高齢者に認められた重篤な副作用は 53 例 58 件であり、非高齢者 (19 例 20 件) と比べ重篤な副作用の発現率に有意差が認められた (高齢者 5.0% [53/1,060 例]、非高齢者 2.9% [19/658 例])。以上の点について、申請者は以下のように説明した。高齢者に認められた重篤な副作用の種類は、心不全 (急性心不全、うっ血性心不全を含む) が 36 件と最も多く、非高齢者でもその傾向は同じであり、また、高齢者において特異な副作用の発現上昇傾向は認められなかった。高齢者における重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 51 件、未回復 1 件、死亡 6 件であり、非高齢者 (回復又は軽快 14 件、未回復 1 件、死亡 4 件、不明 1 件) と比べて未回復や死亡が増える傾向はなかった。慢性心不全患者では心機能障害による心拍出量の低下により、主要臓器への血流量が低下し全身の臓器機能が低下している。高齢

者では、これに加齢による臓器機能の低下も加わっており、一般的傾向として副作用発現率が高くなると考えられる。高齢者への投与については、使用上の注意の慎重投与の項及び高齢者への投与の項において、注意喚起を図っていることから、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考える。

高齢者における、投与開始時Ⅱ～Ⅳ度であった症例に対する NYHA 心機能分類が 1 ランク以上改善した症例の割合は 50.2% (391/779 例) であり、非高齢者の当該症例での 65.0% (280/431 例) より低かった。申請者は、以下のように説明した。本剤の心不全に対する主たる改善効果は、 β 受容体遮断による心拍数低下並びにエネルギー需要の低減に基づく心臓の負荷の軽減によるものとされているが、高齢者の心血管系では加齢による変化として、交感神経の調節能が低下しており、本剤の効果が得られにくくなっている可能性が考えられる。この結果は、加齢による一般的傾向と考えられ、本剤で特に問題となるものではないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4. 重点調査項目

重点調査項目として、忍容性がない患者の背景及び適正使用方法についての検討、肝機能障害合併例、腎機能障害合併例及び糖尿病合併例の適正使用に関わる問題点の把握が設定され、検討された。

1) 忍容性のない患者

使用成績調査において、担当医により忍容性なしと判断された症例は 70 例であった。安全性に影響を及ぼす背景別要因として検討された要因が忍容性に及ぼす影響についてそれぞれ検討した結果、高血圧合併の有無、収縮期血圧値及び拡張期血圧値が忍容性に有意に影響を及ぼす要因として検出された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

高血圧合併「有」の患者の忍容性なし症例割合 (2.9%、23/798 例) に比べ、高血圧合併「無」の患者 (5.1%、47/930 例) で高かった。また、収縮期血圧値別及び拡張期血圧値別の忍容性なし症例割合はそれぞれ血圧の低い患者で割合が高かった。投与開始時血圧が忍容性に影響する理由として、本剤の降圧作用により血圧が閾値を越えて過低下状態になった可能性や陰性変力作用による心拍出量の一時的低下が忍容性に影響した可能性が考えられる。一般に血圧が低い心不全患者においては、 β 遮断薬の忍容性が不良なことが多く、臨床論文にも同様な報告が多数あり、また β 遮断薬のほとんどの大規模臨床試験においても血圧の低い患者は忍容性を考慮し対象から除外されている。患者によって忍容性の閾値が異なるため、一律に規定することは難しいが、目安として収縮期血圧値が 90mmHg 未満の患者は本剤の導入対象として好ましくないと考えられる。そこで、本剤の心不全用の低用量製剤発売当初から収縮期血圧値等の導入指標の目安を設けた資料を作成し、適正使用の推進を図っており、今後も継続していく予定である。なお、本剤を慢性心不全患者に投与する場合の用法・用量は、低用量から開始し忍容性を確認しながら徐々に増量することとしており、用法・用量に関連する使用上の注意においても増量時の忍容性確認に関して注意喚起を図っている。

2) 肝機能障害患者

肝機能障害有無別の副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者 13.5% (14/104 例) 及び肝機能障害「無」の患者 11.0% (178/1,624 例) であり、有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に認められた副作用は、心臓障害 7.7% (8/104 例)、臨床検査 4.8% (5/104 例)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 1.9% (2/104 例)、肝胆道系障害 1.9% (2/104 例)、血管障害 1.0% (1/104 例) であり、肝機能障害「無」の患者での発現率との間に有意差は認められなかったが、肝胆道系障害及び臨床検査の発現率は肝機能障害「有」の患者で「無」の患者より高かった。肝機能関連の副作用は肝機能障害「有」の患者で 4 例、肝機能障害「無」の患者で 13 例認められ、肝機能障害有無別で肝機能関連の副作用発現率に有意差が認められたものの、肝機能関連の副作用はいずれも非重篤であった。

転帰は肝機能障害「有」の患者で未回復 3 例、不明 1 例、肝機能障害「無」の患者で回復又は軽快 8 例、未回復 3 例、不明 2 例であった。転帰が未回復であった症例では、副作用に対して特別な処置は施されず本剤又は本剤と併用薬の投与中止のみであったこと、合併症や併用薬など他の要因も疑われる症例があることから、使用上の注意の改訂等の新たな対応を実施する必要はないと考えたと申請者は説明した。なお、現行の使用上の注意の慎重投与の項に「重篤な肝機能障害のある患者」が記載され、注意喚起が図られている。

肝機能障害有無別の改善率は、肝機能障害「有」の患者 60.9% (42/69 例) 及び肝機能障害「無」の患者 55.2% (634/1,148 例) であり、有意差は認められなかった。

3) 腎機能障害患者

腎機能障害合併の有無別の副作用発現率は、腎機能障害合併「無」の患者 9.6% (143/1,484 例) と比べて、腎機能障害合併「有」の患者 20.1% (49/244 例) で有意に高かった。腎機能障害合併「有」の患者に認められた副作用は、心臓障害 9.4% (23/244 例)、臨床検査 4.1% (10/244 例)、神経系障害 2.0% (5/244 例)、血管障害 1.6% (4/244 例) 等であり腎機能障害「無」の患者に比べ、心臓障害、血管障害、皮膚及び皮下組織障害並びに臨床検査の副作用発現率が高く、その中でも心不全(うっ血性心不全を含む)、低血圧(起立性低血圧、血圧低下を含む)の発現率が高かった。腎機能関連の副作用は腎機能障害「有」の患者で 3 例(うち 1 例は重篤、転帰は死亡)、腎機能障害「無」の患者で 6 例(うち 1 例は重篤、転帰は未回復)認められ、腎機能障害有無別で腎機能関連の副作用発現率に有意差は認められなかった。申請者は、以下のように説明した。本剤は肝代謝、胆汁排泄型の薬剤であり、腎での排泄はわずかであるため腎機能障害例での薬物動態及び薬理作用は正常腎機能例と大差がないと推測される。しかしながら腎機能は心拍出量に大きく左右され、心拍出量が減少する心不全では、腎血流量の減少が起これ腎機能を障害し、さらに腎機能の悪化が水・ナトリウムの貯留を増強させ、心不全の悪化を引き起こす等、相互に悪影響を及ぼしあう。特に重篤な腎機能障害を合併した心不全患者では体液バランスの均衡が破綻しやすい状態であるため、心不全の悪化を主とした副作用の発現率が高くなった可能性が考えられた。また、本剤の腎排泄量はわずかではあるが、重篤な腎機能障害患者(腎実質性高血圧症患者)で血中濃度の上昇が報告されていることから、血中濃度上昇に伴う過度の薬理作用が発現した可能性も否定できない。さらに、投与前血清クレアチニン値が高値であるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められ、このような疾患、病態の影響、特に腎機能障害の程度が副作用発現に影響していると考えられた。

腎機能障害合併の有無別の改善率は、腎機能障害合併「無」の患者 57.8% (591/1,022 例) と比べて、腎機能障害合併「有」の患者 43.6% (85/195 例) で低かった。上述したように腎機能障害合併「有」の患者では心不全の悪化例が多く、このようにコントロールの難しい患者であることが改善率が低くなったことの要因と考えられたと申請者は説明した。なお、現行の添付文書において「重篤な腎機能障害のある患者」が使用上の注意の慎重投与の項に記載され、注意喚起が図られている。

4) 糖尿病合併患者

慢性心不全の承認時までの試験において、糖尿病を合併する患者の糖尿病の悪化、血糖値上昇及び尿糖陽性化が報告されたため、糖尿病を合併する患者が重点調査項目として設定された。

糖尿病合併有無別の副作用発現率は、糖尿病合併「有」の患者 12.4% (58/466 例) 及び糖尿病合併「無」の患者 10.6% (134/1,262 例) であり、有意差は認められなかった。糖尿病合併「有」の患者で認められた副作用は、心臓障害 5.6% (26/466 例)、臨床検査 1.9% (9/466 例)、代謝及び栄養障害 1.7% (8/466 例)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 1.1% (5/466 例) 等であり、糖尿病合併「有」の患者において代謝及び栄養障害の副作用発現率が糖尿病合併「無」の患者より有意に高かった。糖尿病関連の副作用は、糖尿病合併

「有」の患者で 10 例、糖尿病合併「無」の患者で 1 例（血中ブドウ糖増加）認められた。糖尿病合併「有」の患者 10 例のうち 2 例は重篤な糖尿病の悪化であったが、いずれも処置により軽快した。申請者は、以下のように説明した。β 遮断薬投与による糖尿病の悪化は、β 受容体遮断によるインスリン分泌抑制や末梢骨格筋の血流量の低下によるインスリン抵抗性の悪化が原因となっており、注意が必要な副作用である。このことから、現行の使用上の注意の慎重投与の項に「糖尿病を合併した慢性心不全患者」を設定し、血糖値が変動するおそれがあることを注意喚起していると申請者は説明した。

糖尿病合併の有無別の改善率は、糖尿病合併「有」の患者 54.1%（183/338 例）及び糖尿病合併「無」の患者 56.1%（493/879 例）であり、有意差は認められなかった。

以上 1)～4) の検討より、申請者は以下のように説明した。本剤に対する忍容性には、投与前の血圧値が影響する可能性が示唆された。また、肝機能障害合併例及び糖尿病合併例においては新たな問題点は見出されなかった。一方、腎機能障害合併例では副作用発現率が有意に高かったが、心臓と腎臓には密接な臓器相関があり、特に重篤な腎機能障害のある患者では体液バランスを破綻しやすいリスクの高い患者であることから、このような状態の患者では心不全の悪化を主とした副作用が発現しやすいと考えられた。いずれも新たな問題はなく、引き続き使用上の注意等について注意喚起を図り、適正使用の推進に努めていく。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特別調査について

3-1. 慢性心不全における重症度別の有用性検討

本調査は、慢性心不全の重症度別の安全性及び有効性の把握、並びに血中 BNP 濃度が本剤の導入及び予後判定の有益な指標になり得るかを検討することを目的として実施された。

1) 安全性

収集された 509 例のうち、未登録症例 6 例、初回処方後不來院の症例 3 例、登録期間外投与開始症例 2 例及び契約前投与開始症例 1 例の計 12 例が除外され、497 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 11.3%（56/497 例、66 件）であり、主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、心臓障害 5.6%（28 例、内訳：心不全 17 件、徐脈 7 件等）、神経系障害 2.0%（10 例、内訳：体位性めまい 4 件等）、臨床検査 1.0%（5 例、内訳：血圧低下 3 件等）であった。なお、安全性集計対象除外症例 12 例のうち、副作用発現の有無が確認できた症例数は 9 例であり、このうち副作用は 1 例 1 件に心不全（重篤）が認められ、転帰は不明であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名（拡張型心筋症、虚血性心疾患、その他）、合併症の有無及び種類、併用薬の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、心拍数、投与開始前 2 ヶ月以内及び投与開始時の NYHA 心機能分類、重症度（非重症：NYHA I 及び II 度、重症：NYHA III 及び IV 度）、LVEF（30%未満、30%以上 40%未満、40%以上 50%未満、50%以上）及び開始時の 1 日投与量が検討された。その結果、年齢により副作用発現率に有意差が認められた（年齢別の検討結果については、「3-1.3）特別な背景を有する患者」の項において後述）。

重症度は、投与開始前 2 ヶ月以内及び投与開始時の NYHA 心機能分類、また投与開始時の重症度を非重症例（NYHA 心機能分類 I 及び II 度）及び重症例（NYHA 心機能分類 III 及び IV 度）の 2 つに分けて、本剤投与の安全性について検討されたが、副作用の種類毎の重症度別副作用発現率に有意差はなく、申請者は、心不全の重症度別の安全性に問題は認められなかったと説明した。

忍容性なしとされた症例 20 例において、忍容性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同じ項目及び血中 BNP 濃度（集計対象の中央値である 297pg/mL 未満、297pg/mL 以上）について検討された結果、忍容性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

安全性集計対象症例のうち、本剤との因果関係の有無を問わず心不全悪化により入院又は再入院した症例及び心不全悪化により本剤の投与を中止した症例が心不全悪化イベントとされ、また、本剤との因果関係の有無を問わず心筋梗塞、脳卒中、心室性不整脈及び不安定狭心症等の心血管有害事象により（再）入院した症例及び当該事象により本剤の投与を中止した症例が心血管系イベントとして集計された。その結果、心不全悪化イベント発現例は 29 例、心血管系イベント発現例は 12 例であった（うち重複 2 例）。各イベント発現に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同じ項目及び血中 BNP 濃度（集計対象の中央値である 297pg/mL 未満、297pg/mL 以上）について検討された結果、心不全悪化イベントに関しては、診断名、腎機能障害の有無、拡張期血圧値、NYHA 心機能分類（投与開始時）、重症度及び血中 BNP 濃度によりイベント発現率に有意差が認められ、心血管系イベントに関しては、入院・外来区分により有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

心不全悪化イベントについて、診断名別のイベント発現率は、拡張型心筋症の患者 2.4%（6/253 例）と比べて拡張型心筋症でない患者 9.4%（23/244 例）で高く、虚血性心疾患でない患者 3.0%（9/302 例）と比べて虚血性心疾患の患者 10.3%（20/195 例）が高かった。これは、基礎心疾患の違いが心不全悪化イベント発現に反映された結果であると考えられた。血中 BNP 濃度別のイベント発現率は、297pg/mL（中央値）未満の患者 2.6%（6/227 例）と比べて 297pg/mL 以上の患者 8.3%（19/228 例）が高かった。血中 BNP 濃度が慢性心不全の予後規定因子として重要であることはこれまでも数多く報告されており、この結果においても血中 BNP 濃度が予後判定の有益な指標になり得る可能性が示唆された。また、腎機能障害の有無別では腎機能障害「有」の患者で、拡張期血圧値別では拡張期血圧の低い患者で、NYHA 心機能分類及び重症度別では重症の患者で心不全悪化イベント発現率が高かった。これらはいずれも心不全悪化イベントを予測する因子として重要であると考えられた。心血管系イベント 12 例については入院患者のみで発現した。心血管系イベントが入院例のみで発現した理由として、本剤投与前において、入院が必要となるような全身状態が悪い症例が含まれたこと等が推測されたが、詳細は不明であった。

2) 有効性

安全性集計対象症例 497 例のうち、対象外疾患 49 例（高血圧性心疾患 21 例、弁膜疾患 15 例、心房細動 4 例等、重複あり）が除外され、448 例が有効性集計対象症例とされた。有効性の評価は、NYHA 心機能分類、LVEF 及び血中 BNP 濃度を指標とし、投与前後のデータが揃っている症例で行われた。

NYHA 心機能分類別で 1 ランク以上改善した症例の割合は、Ⅱ度 46.0%（120/261 例）、Ⅲ度 66.0%（62/94 例）、Ⅳ度 80.0%（4/5 例）であり、Ⅰ度を除く全体では 51.7%（186/360 例）であった。

NYHA 心機能分類別の投与前及び投与後の LVEF は、Ⅰ度（38 例） 38.4 ± 12.9 （平均 \pm 標準偏差、以下同様）及び $48.5 \pm 15.4\%$ 、Ⅱ度（173 例） 38.3 ± 14.8 及び $46.0 \pm 14.9\%$ 、Ⅲ度（66 例） 32.8 ± 12.6 及び $43.7 \pm 14.3\%$ 、Ⅳ度（4 例） 32.9 ± 17.4 及び $47.0 \pm 11.3\%$ であり、Ⅳ度を除く各分類において投与後に有意な増加がみられた。

NYHA 心機能分類別の投与前及び投与後の血中 BNP 濃度は、Ⅰ度 377 ± 514 及び 153 ± 218 pg/mL、Ⅱ度 376 ± 400 及び 236 ± 436 pg/mL、Ⅲ度 732 ± 652 及び 392 ± 512 pg/mL、Ⅳ度 858 ± 282 及び 80.3 ± 40.2 pg/mL、であり、全ての分類において有意な減少が認められた。また、投与前の血中 BNP 濃度が本剤の導入の可否に及ぼす影響が検討された。導入不可の定義は、理由の如何に関わらず本剤投与後 2 ヶ月以内の中止と定義された。導入不可率は、290pg/mL（中央値）未満の患者の 5.9%（12/205 例）と比べて 290pg/mL 以上の患者での 12.6%（26/207 例）が高く、投与前の血中 BNP 濃度が本剤導入可否の指標として考慮されている実態が確認できた。

また、自覚症状改善度、他覚所見改善度及び全般改善度が NYHA 心機能分類の変化等に基づき、自動計算により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」

の5段階6区分で評価され、それぞれの中程度改善以上の症例の割合（判定不能例を除く）は52.5%（177/337例）、44.6%（104/233例）及び44.7%（110/246例）であった。

有効性集計対象症例448例のうち、投与前後でNYHA心機能分類が記載され、投与開始時Ⅱ～Ⅳ度であった360例において、NYHA心機能分類が1ランク以上改善した症例の患者背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因として検討された項目からNYHA心機能分類及び重症度を除いた項目について検討された。その結果、高血圧合併の有無により改善率に有意差が認められ、高血圧合併「有」の患者の改善率58.9%（83/141例）と比べて、高血圧合併「無」の患者での改善率47.2%（103/218例）が低かった。この結果については、「2-2. 有効性」の項で前述したとおりであり、対応が必要となる問題点は認められなかったと申請者は説明した。

3) 特別な背景を有する患者

本調査において収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者）の安全性及び有効性について検討された。

なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）の副作用発現率は13.9%（39/280例）であり、非高齢者での7.8%（17/217例）と比べて有意に高かった。高齢者に認められた器官別大分類別の副作用は、心臓障害6.4%（18/280例）、神経系障害2.5%（7/280例）、腎及び尿路障害1.4%（4/280例）等であり、非高齢者との間に有意差が認められた副作用はなかった。高齢者に認められた重篤な副作用は13例13件であり、非高齢者（6例6件）との間に重篤な副作用の発現率に有意差は認められなかった（高齢者4.6%[13/280例]、非高齢者2.8%[6/217例]）。重篤な副作用の種類は、心不全（うっ血性心不全を含む）が7件と最も多く、非高齢者でもその傾向は同じであり、高齢者において特有な副作用の発現上昇傾向は特に認められず、重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快12件、並びに不明1件であり、新たな問題点は認められていないと考えると申請者は説明した。なお、高齢者については、使用上の注意の慎重投与の項及び高齢者への投与の項において、注意が喚起されている（「2-3. 特別な背景を有する患者」の項において前述）。また、高齢者の改善率は50.0%（104/208例）であり、非高齢者での53.9%（82/152例）と有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は10.6%（5/47例、いずれも非重篤）であり、肝機能障害「無」の患者での11.4%（51/447例）との間に有意差は認められなかった。また、肝機能障害「有」の患者の改善率は47.4%（18/38例）であり、肝機能障害「無」の患者での52.3%（168/321例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は12.7%（8/63例）であり、腎機能障害「無」の患者での11.1%（48/431例）との間に有意差は認められなかった。重篤な副作用は3例3件（心不全、低血圧及び急性腎不全）であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。有効性集計対象症例として51例が収集され、腎機能障害「有」の患者の改善率は49.0%（25/51例）であり、腎機能障害「無」の患者での52.3%（161/308例）との間に有意差は認められなかった。

申請者は、高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する患者において安全性及び有効性に新たな問題点は認められなかったと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

3-2. 慢性心不全における予後の検討

本調査は、使用成績調査及び慢性心不全における重症度別の有用性検討の特別調査（以下、「先行する両調査」という。）で症例登録された患者に対して、調査終了後も引き続き追跡を行いその予後を調査し、患者背景等と心血管系イベントとの関連について検討することを目的として実施された。

1) 安全性

収集された1,682例のうち、先行する両調査での契約前投与開始症例4例及び先行する両調査での登録期間外投与開始症例3例の計7例が除外され、1,675例が安全性・予後集計対象症例とされた。予後集計対象症例における平均観察期間は576日であった。ま

た、本剤の最終1日投与量は2.5mg/日以下520例、2.5mg/日超5.0mg/日以下469例、5.0mg/日超10mg/日以下495例、10mg/日超20mg/日以下188例、20mg/日超3例であった。副作用発現率は、15.9%（266/1,675例、345件）であり、主な器官別大分類副作用の発現率とその内訳は、心臓障害8.3%（139例、内訳：心不全107件、徐脈17件等）、神経系障害2.6%（44例、内訳：浮動性めまい21件等）、臨床検査2.0%（34例、内訳：血圧低下15件等）であった。なお、安全性・予後集計対象除外症例7例のうち、4例6件に副作用が認められ、内訳は心不全2件、死亡、入院、肺炎及び浮動性めまい各1件であり、浮動性めまいを除く5件は重篤であり、転帰は回復又は軽快3件、死亡1件、不明1件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名（拡張型心筋症、虚血性心疾患、その他）、合併症の有無及び種類、併用薬の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、心拍数、NYHA心機能分類、重症度、LVEF及び開始時の1日投与量について検討された。その結果、年齢、合併症の有無及び種類、収縮期血圧値、拡張期血圧値、NYHA心機能分類、重症度及び開始時の1日投与量により副作用発現率に有意差が認められた。年齢別の副作用発現率は、非高齢者12.7%（80/628例）と比べて高齢者17.8%（186/1,044例）が高かった。合併症別では、検討された合併症のうち高血圧、不整脈及び腎機能障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められ、高血圧合併「有」の患者13.9%（105/757例）と比べて高血圧合併「無」の患者17.5%（160/914例）が高く、不整脈合併「無」の患者13.9%（130/936例）と比べて不整脈合併「有」の患者18.4%（135/735例）が高く、腎機能障害合併「無」の患者14.2%（205/1,439例）と比べて腎機能障害合併「有」の患者25.9%（60/232例）が高かった。収縮期血圧値別の副作用発現率は、120mmHg以上の患者14.4%（147/1,020例）と比べて120mmHg未満の患者18.9%（111/587例）が高かった。拡張期血圧値別の副作用発現率は、70mmHg以上の患者13.4%（138/1,030例）と比べて70mmHg未満の患者20.8%（120/577例）が高かった。NYHA心機能分類別の副作用発現率は、I度の患者13.9%（48/345例）、II度の患者14.8%（144/975例）、III度の患者21.9%（68/310例）、IV度の患者17.6%（6/34例）であった。重症度別の副作用発現率は、非重症例14.5%（192/1,320例）と比べて重症例21.5%（74/344例）が高かった。開始時の1日投与量別の副作用発現率は、2.5mg/日以下の患者17.3%（237/1,369例）、2.5mg/日超5.0mg/日以下の患者9.2%（22/240例）、5.0mg/日超10mg/日以下の患者8.5%（5/59例）及び10mg/日超20mg/日以下の患者28.6%（2/7例）であった。これらの結果については、使用成績調査とほぼ同様の傾向であり、その考察については「2-1. 安全性」の項で前述した説明のとおりであると申請者は説明した。

2) 予後に関する事項

予後に関する集計項目は死亡（全死亡、心臓死、突然死及びその他の死亡）並びに入院（全心血管系の原因による入院及び心不全悪化による入院）とされ、Kaplan-Meier法によるイベント解析が行われた。なお、本検討では、原則として本剤投与中に発現したイベントを集計対象とした。観察の始点としては本剤の投与開始日を採用し、観察の終点としては、イベント未発現例については本剤の投与期間内における最終生存確認日を採用し、イベント発現例についてはイベント発現日を採用した。

全死亡又は全心血管系の原因による入院の経時的発現状況は、以下のとおりである。

観察月数	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
リスク集団	1,366	1,180	924	446	149	35
累積イベント発現例数	138	224	289	337	352	361
累積未発現率	0.912	0.852	0.802	0.743	0.704	0.642
95%信頼区間	0.898-0.926	0.834-0.870	0.781-0.823	0.718-0.768	0.673-0.735	0.592-0.691

また、全死亡の経時的発現状況は、以下のとおりである。

観察月数	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
リスク集団	1,438	1,282	1,046	513	169	39
累積イベント発現例数	44	76	96	125	137	143
累積未発現率	0.972	0.949	0.933	0.899	0.864	0.815
95%信頼区間	0.964-0.980	0.938-0.960	0.920-0.946	0.882-0.917	0.838-0.891	0.768-0.861

心臓死又は全心血管系の原因による入院、全死亡、心臓死、突然死、その他の死亡、全心血管系の原因による入院、並びに心不全悪化による入院の 36 ヶ月後の Kaplan-Meier 法により推定された累積未発現率は、0.682、0.815、0.893、0.930、0.920、0.719 並びに 0.803 であった。

予後に影響を及ぼす要因について、性別、年齢、入院・外来区分、診断名（拡張型心筋症、虚血性心疾患、その他）、合併症の有無及び種類、併用薬の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、心拍数、NYHA 心機能分類、重症度、LVEF、血中 BNP 濃度、開始時の 1 日投与量及び最終 1 日投与量について検討された。各イベントの有無を目的変数、上記検討要因のうち log-rank 検定で有意差が認められた要因を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにおいて変数選択を実施することにより予後に影響を及ぼす要因が検討された。その結果について、申請者は以下のように説明した。本検討結果より、予後に影響を及ぼすと示唆された要因は個々のイベントで若干相違はあるものの、心血管事故を規定する要因は類似しており、心不全の病態を反映しているものと考えられた。全死亡又は全心血管系の原因による入院を規定する要因を中心に以下に考察する。

「全死亡又は全心血管系の原因による入院をイベントとして扱った場合、検討要因毎の log-rank 検定において有意差が認められた」のは、年齢、入院・外来区分、診断名（拡張型心筋症、虚血性心疾患）、狭心症の合併症の有無、糖尿病の合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、収縮期血圧値、拡張期血圧値、NYHA 心機能分類（重症度）、血中 BNP 濃度、開始時の 1 日投与量、最終 1 日投与量であった。さらに、これら要因を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて変数選択を行った結果、「全死亡又は全心血管系の原因による入院」を規定する要因は、年齢、入院・外来区分、虚血性心疾患、腎機能障害の合併症の有無、収縮期血圧値、NYHA 心機能分類（重症度）、血中 BNP 濃度、最終 1 日投与量であることが示唆された。

高齢者（65 歳以上）でイベント発現リスクが高かったが、年齢は慢性心不全患者の予後を規定する要因として知られており、一般的な傾向が反映された結果と考える。投与開始時の入院・外来区分では、入院例のイベント発現リスクが高かったが、本剤投与前において、入院が必要となるような全身状態が悪い症例が含まれたことが推察された。虚血性心疾患「有」の患者でイベント発現リスクが高く、拡張型心筋症の患者で低かった。一般に虚血性心疾患による心不全は、心筋の壊死領域が広いいため、薬剤への反応は非虚血性の心不全に比べて低いと考えられる。本調査結果は、虚血性心疾患での心筋へのダメージが予後に影響したのではないかと考えられた。本調査はプラセボ対照の比較試験ではないことから基礎心疾患の影響について明確に言及することはできないが、本調査結果が本剤の虚血性心疾患に対するイベント抑制効果を否定するものではないと考えている。腎機能障害「有」の患者でイベント発現リスクが高かったが、慢性心不全患者における心臓と腎臓の密接な関係及び腎機能障害が予後を規定することを示唆する成績が大規模臨床試験でも報告されており（J. Am. Coll. Cardiol. 2002, 40: 1106-1113）、腎機能障害は本剤投与下における予後を規定する重要な要因と考えられた。収縮期血圧値が低い患者でイベント発現リスクが高かった。一般に慢性心不全患者において収縮期血圧低値が予後を規定するか否かについては明確な結論が出ていない。しかし、近年では治療開始前の収縮期血圧値が予後を規定する要因であることを示唆する報告もされてお

り (J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 1423-1429, Am. Heart J. 2006; 151: 76-83)、収縮期血圧値は本剤投与下における予後を規定している可能性が示唆された。NYHA 心機能分類では、重症例でイベント発現リスクが高かった。重症例で予後が不良であるのは周知であり、一般的な傾向が反映された結果と考える。血中 BNP 濃度については、心不全の補助診断として①心不全の存在診断、②心不全の重症度診断、③心不全の予後診断に特に優れているとされており (循環器病の診断と治療に関するガイドライン[2004 年度合同研究班報告]、慢性心不全治療ガイドライン[2005 年改訂版])、本調査においても各イベントを規定する強い要因であることが示唆された。最終 1 日投与量については、高用量ほどイベント発現リスクは低下した。本剤の用量依存的な効果は米国で実施された臨床試験で検討され、LVEF の増加および死亡率の低下において用量依存性が認められている (Circulation. 1996; 94: 2807-2816)。一方、国内では承認時までの試験にて、プラセボ群、5mg/日群、(5~)20mg/日群の 3 群比較により、「全死亡または全心血管系の原因による入院」のイベント抑制効果に用量反応関係が認められ、5mg/日群、(5~)20mg/日群のいずれにもリスク低下が認められている。しかしながら、死亡や心不全の進展に対する本剤の用量依存的な効果や至適用量が明確になっていないと言われてきた。本調査結果により、本剤の維持用量については、用法・用量の範囲内におけるできる限り高用量を用いることがイベント抑制につながる可能性が示唆された。

以上、本調査により、本剤投与下における慢性心不全患者の予後を規定する要因が推定された。本結果はコントロールされた臨床試験と異なり、使用実態における調査結果であることも踏まえて解釈する必要があると考える。しかし、少なくとも日本では慢性心不全の疫学研究が十分でなく、さらに、プラセボ対照の本剤の比較臨床試験が承認時までに実施された 1 試験のみであることを考慮すると、新たな情報が蓄積されたと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に入手され、厚生労働省あるいは機構に報告された重篤な副作用は 237 例 279 件であった。主な器官別大分類別副作用とその内訳は、心臓障害 153 例 153 件 (心不全 97 件、徐脈 14 件、うっ血性心不全 9 件、第三度房室ブロック 5 件等)、肝胆道系障害 20 例 20 件 (肝障害 10 件、肝機能異常 7 件等)、臨床検査 16 例 16 件 (血中ブドウ糖減少 5 件等)、神経系障害 14 例 17 件 (脳梗塞 5 件等)、全身障害及び投与局所様態 14 例 14 件 (死亡及び突然死各 5 件等) であり、上記以外で件数の多かったものは低血圧 7 件及び薬疹 5 件であった。

重篤かつ使用上の注意に記載がない副作用は 47 例 54 件であり、転帰は、回復又は軽快 27 件、未回復 1 件、死亡 17 件及び不明 9 件であった。既知・重篤な副作用も合わせた転帰死亡症例に発現した副作用は、心不全 8 件、死亡及び突然死各 5 件、脳梗塞 2 件、腎不全及び急性腎不全計 2 件等の 30 件 (25 例) であった。本剤の副作用と死亡との関係について、申請者は以下のように説明した。

糖尿病性ケトアシドーシス、向精神病薬悪性症候群、急性腎不全及び低血圧が発現した症例 1 例は、本剤投与開始 3 ヶ月後に急激に発現し短時間で死亡に至っており、多剤併用例であることから、本剤との因果関係を強く疑う症例ではなかった。脳梗塞が発現した 2 例のうち 1 例は、高血圧症、糖尿病及び高脂血症を合併しており、うっ血性心不全の増悪を認めた 8 日後に脳梗塞を発症しその 2 日後に死亡した症例で、本剤との因果関係は不明であった。もう 1 例は転院先で死亡したため、詳細情報が不足しており評価が困難な症例であった。心肺停止が発現した 1 例は原疾患である心筋梗塞の悪化が影響している可能性が考えられるが、心肺停止に至るまでの経過は不明であった。ショックが発現した 1 例は、本剤投与開始 329 日後にショックを発現しており、また、副作用発現の 6 日前に心臓手術を実施しており、ショックの発現は、手術や併用薬剤との関連が強く疑われる症例であった。呼吸不全が発現した 1 例は、本剤服用中の発現であり、本剤との因果関係を否定できないが、本剤の投与開始約 2 ヶ月後の発現であり、合併症で

ある慢性閉塞性肺疾患の悪化による可能性が高いと考える。死亡 5 例については、転院先において死亡したとの情報や死亡の原因事態が不明と報告された症例であり、詳細情報を入手できなかった。突然死 5 例については、原疾患の悪化による心機能低下並びに致死的不整脈の影響が大きいと考える。心停止、心不全及び急性腎不全は、使用上の注意に記載済みの副作用であるが、転帰が死亡であったことから未知の副作用として報告した。心停止が発現した 1 例は原疾患である心筋梗塞の悪化が影響している可能性も考えられるが、心停止に至るまでの経過は不明であった。心不全が発現した 8 例（うち、1 例は呼吸不全と同一症例）は、いずれも原疾患の悪化による発現の可能性が大きく、また合併症の悪化等他の要因も影響していると考えられる。このうち 1 例は腎不全も発現しており、合併症である糖尿病性腎症の悪化の影響が考えられるが、本剤の影響も否定できない。血中ブドウ糖減少の 1 例は、経口摂取の減少により栄養状態が悪化傾向にある乳児であったことから、低血糖症状が強く現れた可能性が考えられ、本剤との因果関係は否定できない症例であった。使用上の注意の慎重投与の項には絶食状態の患者等を記載し、低血糖症状を起こしやすい旨注意喚起しており、小児等への投与の項には、死亡に至る例もある旨記載して注意を喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。また、転帰死亡以外の症例に認められた副作用については、他剤の副作用による可能性が高い症例、本剤の投与状況や副作用発現時の状況が不明で評価が困難な症例、原疾患の悪化に起因する可能性が高いと考えられる症例等であった。なお、低血糖昏睡が発現した症例 1 例では、血糖降下剤が使用されており、本剤との相互作用により血糖降下作用が増強された可能性も考えられ、ショックが発現した症例 2 例ではカルシウム拮抗薬が併用されており、相互作用による過度の降圧から、意識消失に至った可能性が考えられるが、血糖降下薬及びカルシウム拮抗薬と本剤との相互作用については、使用上の注意の併用注意の項に記載し、注意喚起している。また、ショックについては、副作用報告が修正されたため、再審査申請後の平成 20 年 9 月に重大な副作用の項に記載した。以上より、使用上の注意の改訂は不要と判断し、引き続き副作用の収集と分析に努め、今後の発現状況をみて対応する。

重篤な症例を含まない未知の副作用は 36 例 40 件であった。3 件以上集積されたのは、味覚異常及び筋骨格硬直であった。未知・非重篤の副作用については、いずれの事象についても因果関係が明確な症例は 1 件以下と少なく、3 件以上集積された味覚異常については、1 件で「日常生活に問題ないが症状残存」とされた症例があったものの、その他の症例ではすべて回復しており、筋骨格硬直についてはいずれも因果関係が明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要とし、今後の同様な副作用の集積・検討をもって対応すべきと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に収集された感染症症例はなかった。

再審査期間終了以降の副作用の発現状況及び新たな対応の必要性について、申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

再審査申請後（平成 18 年 10 月 8 日～平成 21 年 11 月 11 日）に、416 件の副作用が報告され、このうち重篤な副作用は 97 件、現在の「使用上の注意」から予測できない副作用は 58 件であった。重篤な副作用の主なものは、徐脈 12 件、心不全 7 件、ショック 5 件であった。また 3 件以上認められた未知の副作用は劇症肝炎及び無顆粒球症各 3 件であり、いずれの症例も重篤であった。劇症肝炎については、1 件は心不全の急性増悪の関与が考えられる症例、残りの 2 件も多剤が併用されており、それらの影響が疑われる症例であった。無顆粒球症については、いずれも無顆粒球症が重大な副作用の項に記載されている薬剤を併用しており、それらの関与が疑われる症例であった。いずれの症例も本剤との因果関係が明確でないことから、現時点での使用上の注意の項への追記は不要と判断している。また、転帰死亡症例は 6 例であった。心不全増悪が発現した 1 例は、本剤を 2 年半前から服用しており、他の要因が心不全増悪を惹起した可能性を疑うが、本剤服用中の発現であり、本剤が心不全増悪を助長した可能性も否定できない。横紋筋

融解症が発現した 1 例は、死亡原因が横紋筋融解症による急性腎不全と思われ、横紋筋融解症の原因として、薬剤による副作用が考えられた症例であった。本剤投与と事象発現の時間的關係から本剤との関連は否定できないが、重大な副作用の項に横紋筋融解症の記載のある薬剤が複数併用されており、脱水や感染症の徴候も認められていないことから、これら併用薬による可能性が疑われる。劇症肝炎が発現した 2 例及び無顆粒球症が発現した 2 例は、前述のとおり、本剤以外の原因が考えられる症例あるいは原因の特定が困難な症例であった。

以上より、いずれの症例も本剤との因果關係が明確でないことから、現時点での使用上の注意の項への追記は不要と判断している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用について

再審査期間中の相互作用に関する情報について、申請者は以下のように説明した。カルシウム拮抗薬との相互作用を強く疑う症例を 1 件（「4. 副作用及び感染症について」の項において前述のうちの 1 件）収集した。この症例は、本剤投与開始 1 日後にショック（転帰は回復）が発現した症例であり、報告医が心機能低下・徐脈などの所見はなく機序不明とコメントしていることから、心収縮力・刺激伝導系の抑制作用増強の可能性は低いが、服薬開始から本副作用発現までの時間的経緯からみて、カルシウム拮抗薬との相互作用により血圧低下作用を増強した可能性がある。本剤の添付文書には、相互作用の併用注意の項においてカルシウム拮抗薬を記載し注意喚起を行っており、現時点では新たな対応は不要と判断した。

また、ヒドロクロチアジドを始めとする利尿降圧薬やそれを含む合剤と併用される可能性があり、併用により相加的に降圧作用が増強する恐れがあるため、再審査申請後の平成 21 年 6 月に、併用注意の項に利尿降圧剤を記載し、注意喚起を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された、本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報について

カルベジロールは、平成 20 年 10 月現在、世界 104 カ国で承認され、約 60 カ国で販売されている。

再審査期間及び再審査申請後現在まで、国内外において緊急安全性情報、製造の中止、回収・廃棄等の重大な措置はなかった。

なお、再審査申請後に入手した措置情報について、申請者は以下のように説明した。アメリカ FDA（医薬品食品庁）の MedWatch に、カルベジロール製剤 Coreg 及び Coreg CR（徐放剤）の「安全性に関する表示変更」が掲載され、Coreg の投与禁忌として、Coreg の成分及びカルベジロールを含む薬剤に対し、重篤な過敏性反応（例：スティーブンス・ジョンソン症候群、アナフィラキシー反応、血管浮腫）の既往を有する患者、副作用として、過敏性反応（例：アナフィラキシー反応、血管浮腫、蕁麻疹）が稀に報告されている旨記載され、Coreg CR の使用上の注意として、心不全患者を対象とした比較試験において、カルベジロール最高用量（25mg 1 日 2 回）投与から Coreg CR 80mg 1 日 1 回投与へ切り替えた高齢者（65 歳超）では、低血圧、失神あるいは浮動性めまいが 2 倍の頻度で認められた旨記載された。本剤の使用上の注意においては、禁忌の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を既に記載し、注意喚起を行っている。また、「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー様症状」を、その他の副作用の項に「発疹等」を記載済みである。本剤の国内における副作用発現状況としては、スティーブンス・ジョンソン症候群が 2 例収集されているが、いずれも本剤との関連性は明確でない。これ

らの他に死亡あるいは生命を脅かす重篤なアレルギー反応の発現例は入手していない。
なお、Coreg CR は徐放製剤であり、国内では販売していないため、当該薬剤の上記情報は参考とする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上